



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice

Tel. 0800 77 80 777

E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

Sabine Rudnik-Schöneborn¹ · Klaus Zerres²

¹ Sektion Humangenetik, Zentrum Medizinische Genetik Innsbruck (ZMGI), Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

² Institut für Humangenetik, Uniklinik der RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

Spinale Muskelatrophien

Zusammenfassung

Der progrediente Untergang von Vorderhornzellen im Rückenmark und z. T. motorischen Hirnnervenkernen charakterisiert die spinalen Muskelatrophien (SMA). Die autosomal-rezessive proximale SMA im Kindes- und Jugendalter (SMA 5q) ist mit ca. 80–90 % die häufigste Form; sie wird je nach Schweregrad in die Typen I–III (IV) eingeteilt. Hierbei weisen >90 % der Patienten eine homozygote *SMN1*-Deletion auf dem Chromosomenabschnitt 5q auf. Einfache molekulargenetische Verfahren ermöglichen die Diagnosestellung und Risikoeinordnung für Angehörige. Für die genetisch sehr heterogene Gruppe der anderen SMA-Formen werden Hochdurchsatzsequenzierungen zukünftig die Diagnose erleichtern. Wichtige SMA-Formen und neue genetische Erkenntnisse werden vorgestellt. Diagnostische Algorithmen sollten klinische Merkmale, Familienanamnese und genetische Detektionsraten einschließen. Die Aufklärung der Genetik und des Pathomechanismus der SMA 5q ermöglichte die Entwicklung zielgerichteter medikamentöser Therapien; erste Studien zur Behandlung mit Antisense-Oligonukleotiden verliefen hoffnungsvoll.

Schlüsselwörter

Spinale Muskelatrophien · SMA 5q · Genetische Untersuchung · Genetische Beratung

Der progrediente Untergang von Vorderhornzellen im Rückenmark und z. T. motorischen Nervenkerne des Hirnstamms verursacht SMA

Mit einem Anteil von ca. 80–90 % stellt SMA 5q die Mehrheit aller SMA-Formen

Die Diagnostik beginnt bei Verdacht auf eine SMA 5q mit der genetischen Analyse des *SMN1*-Gens

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- kennen Sie die wichtigsten diagnostischen Algorithmen für spinale Muskelatrophien (SMA).
- sind Sie in der Lage, die genetischen Risiken in Familien mit einer SMA 5q richtig einzuschätzen.
- sollte Ihnen das klinische Bild der infantilen bzw. proximalen SMA geläufig sein.
- haben Sie eine Übersicht über die verschiedenen SMA-Formen.
- haben Sie den Stand der Therapiemöglichkeiten zur Kenntnis genommen.

Einleitung

Unter dem Begriff „spinale Muskelatrophie“ (SMA) wird eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe erblicher **neuromuskulärer Erkrankungen** erfasst. Die sind durch einen progredienten Untergang von Vorderhornzellen im Rückenmark und z. T. auch der motorischen Hirnnervenkerne des Hirnstamms charakterisiert. Je nach **anatomischer Lokalisation** des Manifestationsschwerpunkts werden proximale und distale Muskelatrophien unterschieden. Darüber hinaus existieren seltene Formen mit speziellen Verteilungsmustern (■ **Tab. 1**).

Die autosomal-rezessive proximale SMA im Kindes- und Jugendalter durch Mutationen im *SMN1*-Gen (SMA 5q) stellt mit einer Inzidenz von mindestens 1 zu 10.000 Geburten und einem Anteil von ca. 80–90 % die Mehrheit aller SMA-Formen. Hier ist die genetische Analyse inzwischen Goldstandard vor weiteren Untersuchungen. Bei den anderen SMA-Formen sind die diagnostischen Algorithmen komplexer und richten sich weiterhin nach der klinischen Präsentation in Verbindung mit Informationen zum Familienbefund.

Diagnostik

Die klinische Zuordnung einer SMA erfolgt zunächst anhand des **Verteilungsmusters** einer meist symmetrischen schmerzlosen Muskelatrophie (■ **Abb. 1**), da sich sehr unterschiedliche genetische Ursachen bei proximalem oder distalem Schwerpunkt ergeben. Im Säuglings- und Kleinkindalter besteht oft eine generalisierte Muskelhypotonie, bevor proximale oder distale Paresen deutlich werden. Bei der proximalen SMA im Jugend- bzw. Erwachsenenalter sind in der Regel Paresen und Atrophien der unteren Extremität Anlass zur weiteren Diagnostik. Diese beginnt bei Verdacht auf eine SMA 5q mit der genetischen Analyse des *SMN1*-Gens. Auch bei

Spinal muscular atrophy

Abstract

Spinal muscular atrophy (SMA) is characterized by progressive degeneration of anterior horn cells in the spinal cord and sometimes brainstem nuclei. Autosomal recessive proximal SMA in childhood and adolescence (SMA 5q) is the most common form and occurs in 80–90% of cases. It is classified according to severity into types I–III (IV). As more than 90% of patients show a homozygous deletion of the *SMN1* gene on chromosome 5q, genetic testing enables diagnostic confirmation and genetic risk assessment of relatives. For the genetically heterogeneous group of non-SMA 5q forms the use of high-throughput sequencing will facilitate the diagnosis in the future. This article presents the major SMA subtypes and molecular genetic classification. Diagnostic algorithms should consider clinical features, family history and genetic detection rates. Elucidation of the genetic basis and the pathomechanism of SMA 5q enables the development of targeted drug therapy. Initial trials with antisense oligonucleotides yielded promising results.

Keywords

Spinal muscular atrophies · SMA 5q · Genetic testing · Genetic counseling

Tab. 1 Spinale Muskelatrophien (SMA) mit bekannten Genen bzw. Genorten. (OMIM-Einträge, Stand Juni 2016)

SMA-Typ	Lokalisation	Gen	OMIM-Nr.	Klinische Merkmale
<i>Proximale SMA, autosomal rezessiv</i>				
SMA I–IV	5q13.2	SMN1	600354	Klassische SMA, Beginn Kindheit bis Erwachsenenalter
<i>Proximale SMA, autosomal dominant</i>				
SMAFK	20q13.32	VAPB	182980	SMA Typ Finkel, Motoneuronerkrankung mit spätadultem Beginn, Muskelkrämpfe, Ateminsuffizienz
ALS4	9q34.13	SETX	602433	Motoneuronerkrankung, juvenile SMA mit gesteigerten Reflexen, allelisch: autosomal rezessive Ataxie
SMAJ	22q11.23	CHCHD10	615048	SMA Typ Jokela, proximale und distale Paresen der Beinmuskeln, Beginn im Erwachsenenalter, Muskelkrämpfe, bisher nur in Finnland
HMSNO	3q12.2	TFG	604484	Motorische und sensible Neuropathie Typ Okinawa, Motoneuronerkrankung mit adultem Beginn, proximale und distale Paresen, Muskelkrämpfe, bisher nur in Japan
<i>Proximale SMA, X-chromosomal</i>				
SBMA	Xq12	AR	313200	Beinbetonte Muskelatrophien mit Beginn in der Jugend und im Erwachsenenalter, Muskelkrämpfe, bulbäre Beteiligung, Gynäkomastie
<i>Sonderformen der infantilen SMA, autosomal rezessiv</i>				
SMARD1	11q13.3	IGHMBP2	604320	Diaphragmale SMA mit Beginn im Säuglings- und frühen Kindesalter, Zwerchfellparese, distale Atrophien und Kontrakturen
PCH-1A	14q32.2	VRK1	607596	Zerebelläre Hypoplasie und SMA mit Beginn in der frühen Kindheit, Mikrozephalie, allelisch: DSMA und Motoneuronerkrankung (Aschkenasi-Juden)
PCH-1B	9p13.2	EXOSC3	614678	Pontocerebelläre Hypoplasie mit SMA, Beginn prä- oder postnatal, schwere psychomotorische Retardierung, z. T. Spastik
PCH-1C	13p13.3	EXOSC8	616081	Pontocerebelläre Hypoplasie mit SMA, kortikale Myelinisierungsstörung, Beginn postnatal, schwere psychomotorische Retardierung
SMAPME	8p22	ASAH1	159950	SMA mit progressiver Myoklonusepilepsie, Beginn in der Kindheit, Dysphagie, respiratorische Insuffizienz
SMABF1	15q22.31	TRIP4	616866	SMA mit kongenitaler Arthrogryposis und Frakturen, fetale Akinesie, respiratorische Insuffizienz
SMABF2	10q22.1	ASCC1	616867	SMA mit kongenitaler Arthrogryposis und Frakturen, fetale Akinesie, respiratorische Insuffizienz
LAAMD/LCCS1	9q34.11	GLE1	611890	„Lethal arthrogryposis with anterior horn cell disease“, Arthrogryposis multiplex, fetale Akinesie, respiratorische Insuffizienz, bisher nur in Finnland
<i>Sonderformen der infantilen SMA, autosomal dominant</i>				
DC-SMA	12q24.11	TRPV4	600175	Kongenitale SMA mit Arthrogryposis multiplex, geringe Progredienz, allelisch mit SPSMA oder axonaler Neuropathie (HMN8, mit Stimmbandlähmung: HMSN2C)
SMALED1	14q32.31	DYNC1H1	158600	Beginn in der Kindheit mit Muskelatrophien der Beine, Arme weitgehend ausgespart, geringe Progredienz, z. T. kortikale Migrationsstörungen
SMALED2	9q22.31	BICD2	615290	Kongenitale Muskelhypoplasie der Beine mit Fußdeformitäten, Arme weitgehend ausgespart, geringe Progredienz, z. T. proximale SMA oder spastische Paresen im höheren Lebensalter
<i>Sonderformen der infantilen SMA, X-chromosomal</i>				
SMA X2	Xp11.3	UBA1	301830	Arthrogryposis multiplex congenita, faziale Dysmorphien, respiratorische Insuffizienz, Genitalhypoplasien
<i>Skapuloperoneale SMA, autosomal dominant</i>				
SPSMA	12q24.11	TRPV4	181405	Beginn variabel, Stimmbandlähmung, allelisch mit DC-SMA und axonaler Neuropathie (HMSN2C, HMN8)
<i>Distale SMA, autosomal dominant</i>				
HMN1	7q34-q36	Unbekannt	182960	Beginn <20 Jahre, z. T. mit Zeichen des 1. Motoneurons
HMN2B	7q11.23	HSPB1	608634	Beginn Erwachsenenalter, CMT2F
HMN2C	5q11.2	HSPB3	604624	Beginn Erwachsenenalter
HMN2D	5q32	FBXO38	608533	Beginn Erwachsenenalter
HMN5A	7p14.3	GARS	600287	Betonte Beteiligung der oberen Extremität, CMT2D
HMN5A	11q12.3	BSCL2	606158	Silver-Syndrom, z. T. mit Zeichen des 1. Motoneurons (SPG17)
HMN5B	2p11.2	REEP1	609139	Beginn Kindheit und Jugend, z. T. mit Zeichen des 1. Motoneurons (SPG31)
HMN7A	2q12.3	SLC5A7	608761	Beginn Jugendalter, Stimmbandparesen
HMN7B	2p13.1	DCTN1	601143	Beginn Erwachsenenalter, Arme > Beine, Stimmbandparesen, faziale Paresen

Tab. 1 Spinale Muskelatrophien (SMA) mit bekannten Genen bzw. Genorten. (OMIM-Einträge, Stand Juni 2016) (Fortsetzung)

SMA-Typ	Lokalisation	Gen	OMIM-Nr.	Klinische Merkmale
<i>Distale SMA, X-chromosomal</i>				
DSMAX	Xq21.1	ATP7A	300489	Beginn Kindheit bis Jugend
<i>Distale SMA, autosomal rezessiv</i>				
DSMA1	11q13.3	IGHMBP2	604320	Axonale motorische Neuropathie des Kindesalters, allelisch mit SMARD1
DSMA2	9p13.3	SIGMAR1	605726	Typ Jerash, mit Zeichen des 1. Motoneurons
DSMA3	11q13	Unbekannt	607088	Beginn variabel von Kindheit bis Erwachsenenalter
DSMA4	1p36.31	PLEKHG5	611067	Schwere frühkindliche Form mit Ateminsuffizienz
DSMA5	2q35	DNAJB2	604139	Beginn frühes Erwachsenenalter

ALS amyotrophe Lateralsklerose, *CMT* Charcot-Marie-Tooth Neuropathie, *DC-SMA* distale kongenitale SMA, *DSMA* distale SMA, *LCCS* letales kongenitales Kontraktur-Syndrom, *SBMA* spinobulbäre Muskelatrophie, *HMN* hereditäre motorische Neuropathie, *HMSN* hereditäre motorisch sensible Neuropathie, *PCH* pontocerebelläre Hypoplasie, *SMALED* SMA mit Betonung der unteren Extremität, *SPG* spastische Paraplegie, *SPSMA* skapuloperoneale SMA

Für die Diagnosestellung einer SMA wird in der Regel ein elektro-neurographischer Normalbefund gefordert

Nicht auf Chromosom 5 lokalisierte Sonderformen der infantilen SMA müssen abgegrenzt werden

einigen *Sonderformen der infantilen SMA* und bei der *spinobulbären Muskelatrophie Typ Kennedy (SBMA)* sollte eine genetische Analyse einer möglichen invasiven Diagnostik vorausgehen. Kann die Diagnose genetisch nicht bestätigt werden, erfolgt in den meisten Fällen eine weitere neurologische Diagnostik, die bei den Laboruntersuchungen insbesondere die **Kreatinkinaseaktivität** (CK-Aktivität) im Serum einschließt. Diese ist bei einer SMA meist nicht oder nur geringfügig erhöht und erlaubt damit eine Abgrenzung von primären Myopathien, v. a. von Muskeldystrophien.

Neurophysiologische Befunde zeigen beim Untergang von Vorderhornzellen im Rückenmark meist neurogene Potenzialveränderungen (vergrößerte Amplitude, polyphasische Potenziale), pathologische Spontanaktivität und ein gelichtetes Interferenzmuster in der Elektromyographie. Für die Diagnosestellung wird in der Regel ein Normalbefund in der Elektroneurographie gefordert. Die Elektroneurographie kommt insbesondere bei den distalen Formen zum Einsatz, um die wesentlich häufigeren hereditären motorisch-sensiblen Neuropathien abgrenzen zu können.

Eine **Muskelbiopsie** ist bei Verdacht auf eine SMA nicht mehr indiziert, da sich die Mehrzahl der Fälle durch eine genetische Analyse klären lässt und andere Diagnosen bei typischem klinischen Bild sehr viel seltener sind. Zeichen der akuten Denervierung bei der schweren SMA-Typ I sind die Gruppenatrophie von Typ-I- und Typ-II-Fasern in Kombination mit Typ-I-Muskelfasern von normalem oder vergrößertem Kaliber (Typ-I-Hypertrophie). Bei mildereren und später beginnenden SMA-Formen wird das Bild eher durch eine **Fasertypengruppierung** als Folge von Reinnervationsvorgängen sowie durch sekundär myopathische Veränderungen bestimmt.

Differenzialdiagnosen

Im Säuglingsalter mit generalisierter Muskelschwäche kommt die umfangreiche Differenzialdiagnose des „**floppy infant**“ in Betracht. Hier sollte v. a. gedacht werden an:

- kongenitale Muskeldystrophien,
- kongenitale myotone Dystrophie,
- Strukturmyopathien,
- Prader-Willi-Syndrom und
- hypotone Zerebralparese.

Auch Sonderformen der infantilen SMA (s. dort), die nicht auf dem Chromosom 5 lokalisiert sind, müssen abgegrenzt werden. Nicht weiter in diesem Betrag thematisiert werden Stoffwechselstörungen, z. B. Mitochondriopathien, die sich wie eine infantile SMA manifestieren können.

Bei proximaler Muskelschwäche im Kindes- und Jugendalter sollten differenzialdiagnostisch insbesondere in Betracht gezogen werden:

- Muskeldystrophien (Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener, Gliedergürtelmuskeldystrophien, Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie) und
- Strukturmyopathien.

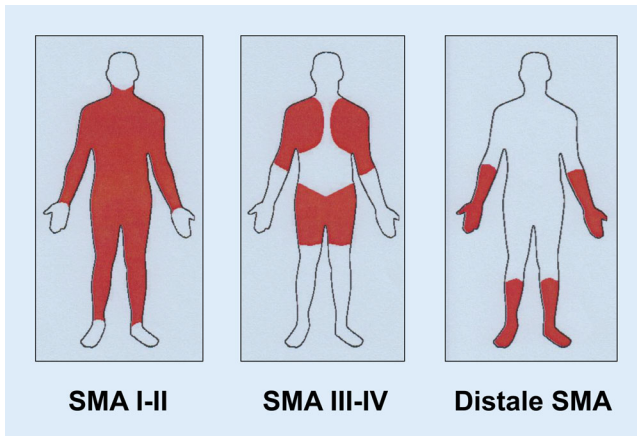


Abb. 1 ◀ Verteilungsmuster der Paresen bzw. Muskelatrophien bei den wichtigsten Formen der spinalen Muskelatrophie (SMA)

Selten können **metabolische Myopathien** wie eine proximale SMA im Jugend- und Erwachsenenalter imponieren (z. B. Hexosaminidase-A-Defizienz oder der Saure-Maltase-Mangel [M. Pompe]). Im Erwachsenenalter sind für die proximalen Formen folgende Differenzialdiagnosen abzugrenzen:

- X-chromosomale spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy (s. dort),
- myotone Dystrophie Typ 2 und
- Motoneuronerkrankungen bzw. die amyotrophe Lateralsklerose.

Bei den nichtproximalen Formen sind andere neuromuskuläre Störungen sehr viel häufiger und sollten in der Abklärung vorgeschaltet werden, z. B. eine *fazioskapuloperonäale Muskeldystrophie (FSHD)* oder *periphere hereditäre Neuropathien* bei distalem Schwerpunkt. Auch an die *monomele juvenile SMA Typ Hirayama* oder *benigne monomele Amyotrophie* oder *juvenile segmentale SMA* sollte gedacht werden.

Klinische Formen und genetische Ursachen

SMA 5q, SMA-Typen I–IV

Das klinische Bild der autosomal-rezessiven proximalen SMA, bedingt durch einen Funktionsverlust im *SMN1*-Gen, umfasst ein breites Spektrum von Formen mit intrauterinem Beginn bis zum Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter. Der weitaus größte Teil wird jedoch im Neugeborenen- bzw. Kindesalter klinisch manifest. Die klinische Klassifikation in die Subtypen I–III berücksichtigt nach internationaler Übereinkunft den Erkrankungsbeginn, wesentliche motorische Meilensteine und die Prognose [1, 2].

SMA-Typen I–III

Die klinischen Zeichen des schwer verlaufenden SMA-Typs I oder **Werdnig-Hoffmann-Erkrankung** manifestieren sich meist innerhalb der ersten Lebenswochen. Im Vordergrund stehen eine generalisierte muskuläre Hypotonie und Bewegungsarmut mit proximaler Betonung. Die Lebenserwartung ist durch eine progrediente Schwäche der Atemmuskeln und einsetzende **Bulbärparalyse** erheblich eingeschränkt und beträgt durchschnittlich 7 bis 8 Monate. Ein kleiner Teil der Patienten (ca. 10 %) weist eine chronische Verlaufsform mit längerer Überlebenszeit z. T. bis ins Erwachsenenalter auf.

Patienten mit einem **SMA-Typ II** können wie bei SMA-Typ I mit einer generalisierten Muskulhypotonie in den ersten Lebensmonaten auffällig werden, lernen zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Entwicklung, ohne Hilfe aufrecht eine Sitzposition zu halten, jedoch nicht frei zu laufen (Beginn <18 Monate). Lange Stillstandsphasen ohne merkliche Verschlechterungstendenzen sind typisch; die Mehrzahl der Patienten erreicht das Erwachsenenalter. Die **rumpfbetonte Muskelatrophie** führt im Laufe der Erkrankung jedoch zu Wirbelsäulendeformitäten, Gelenkkontrakturen und eingeschränkter Lungenfunktion.

Der weitaus größte Teil wird im Neugeborenen- bzw. Kindesalter klinisch manifest

Im Vordergrund steht die generalisierte muskuläre Hypotonie mit proximaler Betonung

Lange Stillstandsphasen ohne merkliche Verschlechterungstendenzen sind typisch

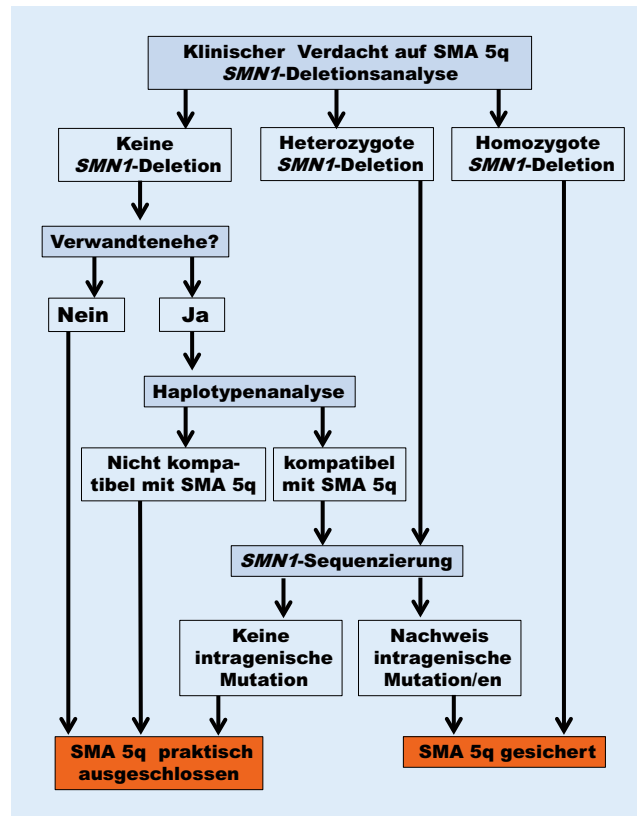


Abb. 2 ◀ Diagnostischer Algorithmus bei der SMA 5q

Die Form mit der größten klinischen Variabilität stellt die SMA-Typ III dar

Die mildeste Form der infantilen SMA und gleichzeitig die Form mit der größten klinischen Variabilität stellt der SMA-Typ III (Typ Kugelberg-Welander) dar. Im Unterschied zum SMA-Typ II lernen die Patienten, ohne Hilfe zu gehen, obgleich das freie Laufen oft nur mühsam und mit großer Verzögerung erlernt wird. Die ersten Symptome können bereits im ersten Lebensjahr deutlich werden; der Beginn erstreckt sich über 30 Jahre. Der Krankheitsverlauf ist nach einem initialen Verlust von motorischen Funktionen meist sehr stabil und von langen Phasen ohne Progredienz gekennzeichnet.

Adulter SMA-Typ (Typ IV)

Die adulte proximale SMA (Beginn ca. 30 bis 60 Jahre) oder SMA-Typ IV wird in der Literatur meist im Kontext der „lower motor neuron diseases“ genannt und schließt eine **heterogene Erkrankungsgruppe** ein [3, 4]. Mehrheitlich sind die proximalen Beinmuskeln betroffen, der Verlauf ist meist langsam progredient. Nur selten lässt sich eine homozygote Deletion im *SMN1*-Gen nachweisen; familiäre Fälle sind eher die Ausnahme als die Regel. Die Pathomechanismen und genetischen Faktoren sind größtenteils noch unbekannt, mit Ausnahme einzelner autosomal-dominanter Formen (▣ Tab. 1).

Diagnostische Aussagekraft der *SMN1*-Analyse

Der Nachweis der homozygoten *SMN1*-Deletion hat eine hohe Sensitivität (>95 %) und Spezifität (>99 %) für die SMA 5q [5]. Etwa 2–5 % der Patienten tragen auf einem Chromosom eine Deletion und auf dem anderen Chromosom eine kleine, nur durch eine **Sequenzierung** erkennbare („subtle“) Mutation im *SMN1*-Gen, während homozygote intragenische Mutationen bisher nur in blutsverwandten Familien beschrieben wurden [6]. Für den diagnostischen Algorithmus (▣ Abb. 2) ist demnach die Kenntnis des familiären Hintergrunds sehr wichtig. Die Sequenzierung des *SMN1*-Gens ist durch die komplexe Genstruktur und die gleichzeitig vorhandenen *SMN2*-Kopien technisch anspruchsvoll und wird durch unterschiedliche Verfahren ermöglicht.

Das *SMN*-Gen kommt in 2 funktionellen Kopien (*telSMN*=*SMN1* und *cenSMN*=*SMN2*) vor, die sich im 3'-Ende (Exons 7 und 8) unterscheiden. Eine normale Embryonalentwicklung setzt das Vorhandensein mindestens einer intakten *SMN1/2*-Kopie voraus. Da 5–10 % in der Normal-

Mehrheitlich sind die proximalen Beinmuskeln betroffen

Für den diagnostischen Algorithmus ist die Kenntnis des familiären Hintergrunds sehr wichtig

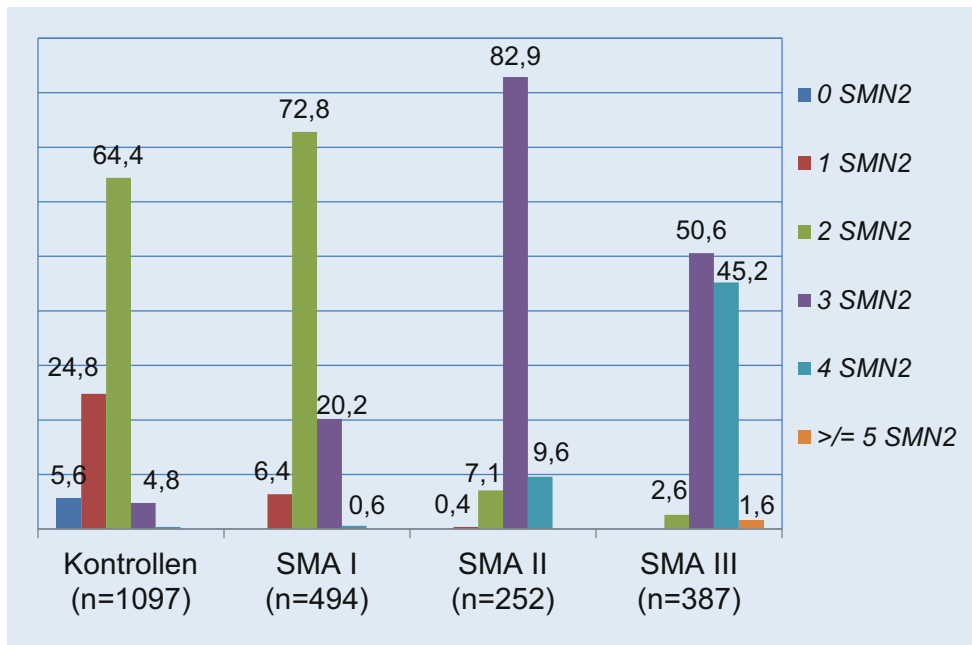


Abb. 3 ▲ Prozentuale Verteilung der *SMN2*-Genkopien bei Kontrollen und Patienten mit den Typen I–III der spinalen Muskelatrophie (SMA). (Modifiziert nach Zerres et al. [26], unter Ergänzung weiterer Studien zu Kontrollen mit kaukasischem Hintergrund)

bevölkerung eine **homozygote *SMN2*-Deletion** aufweisen, schließt dieser Befund eine SMA 5q im Kontext einer diagnostischen Abklärung aus.

Genotyp-Phänotyp-Beziehungen

Es besteht zwar eine deutliche Korrelation zwischen der Zahl der *SMN2*-Kopien und der vorhandenen Muskelkraft, aber eine Vorhersage des Verlaufs ist mit der Bestimmung der *SMN2*-Kopienzahl vielfach nicht möglich [7]. Bei mildereren Verlaufsformen liegen keine *SMN1*-Deletionen, sondern gehäuft **Genkonversionen** von *SMN1* nach *SMN2* vor, weshalb der Schweregrad der SMA entscheidend durch die verbleibende Proteinexpression des *SMN2*-Gens mitbestimmt wird. In seltenen Fällen kann bei Patienten mit einer adulten Manifestation nach dem 30. Lebensjahr (SMA-Typ IV) eine SMA 5q mit 4 bis 6 *SMN2*-Kopien nachgewiesen werden. Der prädiktive Wert einer *SMN2*-Kopienzahl ohne Berücksichtigung der klinischen Symptome ist jedoch begrenzt, wenn man bedenkt, dass z. B. beim Vorhandensein von 3 *SMN2*-Kopien bei homozygoter *SMN1*-Deletion alle 3 SMA-Typen I–III entstehen können (■ **Abb. 3**).

Genetische Beratung von Familienangehörigen

Dem autosomal-rezessiven Erbgang folgend haben gesunde Geschwister von Betroffenen eine Wahrscheinlichkeit von 66 % und Geschwister von Eltern betroffener Kinder eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, heterozygote Anlageträger zu sein. Sofern die Mutationen beim Indexpatienten bekannt sind, ist eine **gezielte Risikoeinordnung** bei Angehörigen möglich. Falls eine heterozygote Anlageträgerschaft gesichert ist, wird im Rahmen der Familienplanung eine genetische Risikoeinordnung der Partnerin bzw. des Partners angeboten. A priori liegt die Wahrscheinlichkeit, heterozygot zu sein, für einen nichtverwandten Partner bei 1 zu 50. Eine quantitative Analyse der *SMN*-Kopien senkt diese Wahrscheinlichkeit beim Nachweis von 2 *SMN1*-Kopien bei Mitteleuropäern um etwa 95 %, d. h. auf etwa 1 zu 1000. Es bleibt ein kleines Risiko für eine falsch-negative Zuordnung bei dem Vorhandensein von 2 *SMN1*-Kopien auf einem Chromosom (3–8 % der Normalchromosomen, [5]) und eine methodisch in der Routine nicht erkennbare intragenische *SMN1*-Mutation (3–4 % der Mutationen). Die durch die quantitative Analyse der *SMN1*-Kopien erzielte Risikoreduktion reicht für die Familienplanung in der Regel vollständig aus. Bei der genetischen Beratung sollte außerdem auf eine geringe Neumutationsrate auf einem Allel hingewiesen werden. Diese beträgt ca. 2 % der Patienten [5].

Der prädiktive Wert der *SMN2*-Kopienzahl ohne Berücksichtigung der klinischen Symptome ist begrenzt

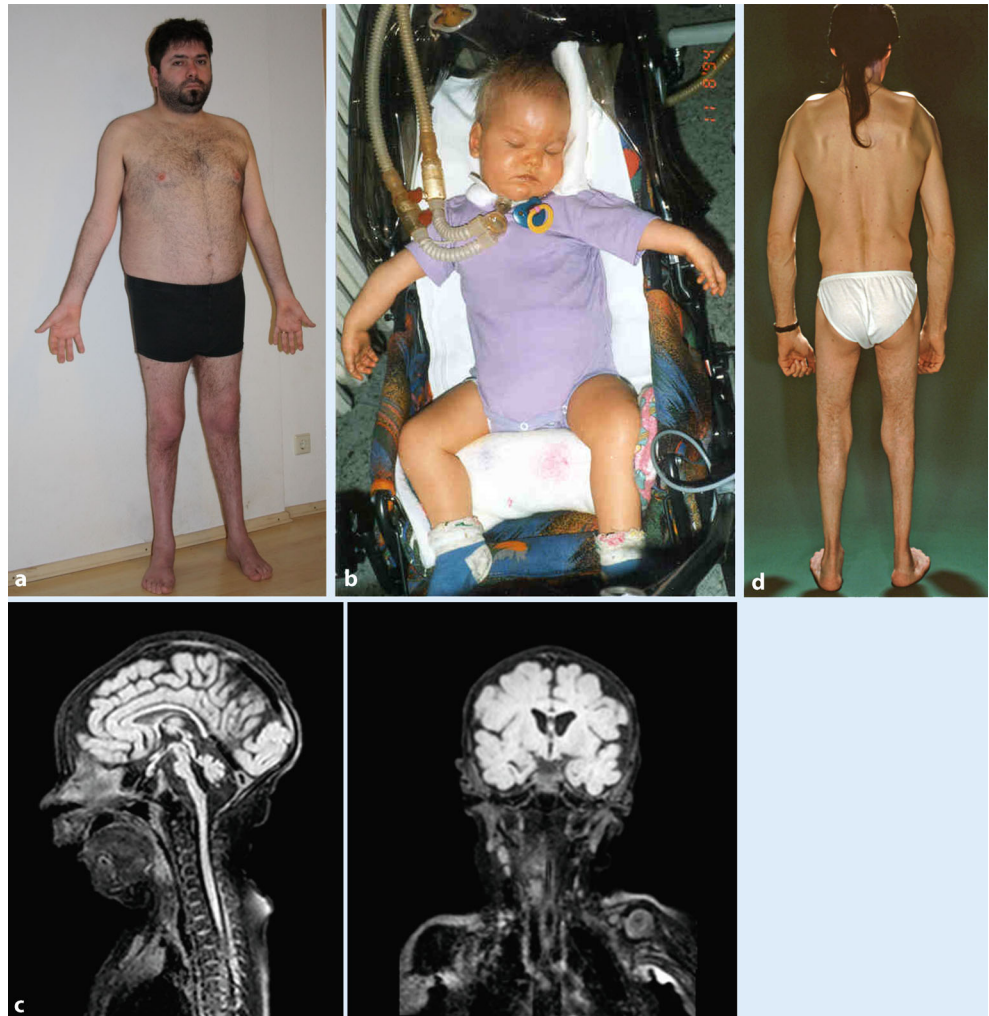


Abb. 4 ▲ Patienten mit unterschiedlichen Formen der spinalen Muskelatrophie (SMA), die nicht durch Mutationen im *SMN1*-Gen bedingt sind. **a** Ein 37-jähriger Patient mit autosomal-dominanter SMA aufgrund einer heterozygoten Mutation im *SETX*-Gen ([27], mit freudl. Genehmigung von Elsevier); **b** eine 10 Monate alte Patientin mit SMARD1 und homozygoter *IGHMBP2*-Mutation ([28], mit freudl. Genehmigung des Georg Thieme Verlags); **c** kraniales MRT eines 24 Tage alten Patienten mit pontozerebellärer Hypoplasie Typ 1 und compound-heterozygoter Mutation im *EXOSC3*-Gen; **d** ein 36-jähriger Patient mit kongenitalen Kontrakturen und dem klinischen Bild einer SMALED mit heterozygoter *BICD2*-Mutation. (Fall des Patienten in [18] publiziert)

Autosomal-dominante proximale SMA

Die autosomal-dominanten Formen mit proximaler SMA sind eine Rarität und durch die bisher schlecht charakterisierten Ursachen schwer als Entitäten abzugrenzen. Der Verlauf ist i. Allg. milde mit lang erhaltener Gehfähigkeit der Betroffenen; weitere neurologische Defizite bestehen meist nicht. Die genetischen Ursachen werden mithilfe neuer Methoden der Genomsequenzierung (Hochdurchsatztechnologien) zunehmend besser verstanden, die in den letzten Jahren erzielten Genidentifikationen (■ **Tab. 1**) beschränken sich jedoch meist auf einzelne Familien oder bestimmte ethnische Gruppen. Für einige Formen bestehen klinische Übergänge zu Erkrankungen des 1. Motoneurons (SMA Typ Finkel mit *VAPB*-Mutationen, ALS4 mit *SETX*-Mutationen; ■ **Abb. 4a**).

Spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy

Die spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA) oder Kennedy-Erkrankung stellt mit einer Häufigkeit von etwa 1 zu 40.000 eine wichtige Differenzialdiagnose zu dem SMA-Typ III oder IV dar und ist

Der Verlauf ist milde mit lang erhaltener Gehfähigkeit der Betroffenen

einer genetischen Diagnostik sehr einfach zugänglich. Die SBMA ist X-chromosomal und wird durch eine Trinukleotid(CAG)-Expansion von mehr als 40 „CAG repeats“ im Androgenrezeptorgen verursacht. Der Beginn der meist proximal und beinbetonten Muskelschwäche liegt im Mittel bei 30 bis 40 Jahren mit einer breiten Schwankung von 15 bis 60 Jahren [8]. Die CK-Werte können deutlich erhöht sein; elektroneurographisch lassen sich teilweise Funktionsstörungen sensibler Nerven nachweisen. Klinisch typisch und damit hilfreich für die Diagnosestellung sind ein **früher Handtremor**, außerdem Muskelkrämpfe und Faszikulationen, die auch im fazialen (perioralen) Bereich deutlich sein können. Folgen der **partiellen Androgenresistenz** sind häufig eine Gynäkomastie, Hodenatrophie und verminderte Fertilität. Anders als bei der SMA 5q zeigen sich oft frühzeitig eine Dysarthrie, Dysphonie und Dysphagie als Hinweise auf eine Beteiligung bulbärer Neurone. Im Vergleich zu anderen Motoneuronerkrankungen mit bulbärer Beteiligung ist die Prognose jedoch günstig, die Lebenserwartung i. Allg. nicht herabgesetzt. Überträgerinnen zeigen in der Regel keine klinische Symptomatik, sodass hier ein **X-chromosomal-rezessiver Erbgang** vorliegt.

Sonderformen der infantilen SMA

Diaphragmale SMA, SMA mit primär respiratorischem Distress (SMARD)

Leitsymptom der diaphragmalen SMA ist eine **Zwerchfellparese**, die meist zu einer initialen Ateminsuffizienz und Beatmungspflicht führt. Die Diagnose wird sonographisch oder radiologisch durch verminderte Zwerchfellexkursionen bzw. einen ein- oder beidseitigen Zwerchfelldurchstand gestellt. Eine allgemeine muskuläre Hypotonie und Gedeihstörungen gehen der Ateminsuffizienz meist voraus, während sich im weiteren Verlauf eine distal betonte Muskelatrophie entwickelt (■ Abb. 4b). Die diaphragmale SMA wird autosomal-rezessiv vererbt und ist genetisch heterogen. Die wichtigste Form, SMARD1, wird durch Mutationen im *IGHMBP2*-Gen auf Chromosomenabschnitt 11q13.3 verursacht [9]. Inzwischen hat sich das klinische Spektrum von milderen *IGHMBP2*-Mutationen auf reine distale motorische Neuropathien (axonale Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie) erweitert, bei denen bis ins Erwachsenenalter keine Ateminsuffizienz besteht [10].

SMA mit pontozerebellärer Hypoplasie

Die genetische Basis dieser heterogenen Sonderform wurde für eine große Zahl an Patienten in den vergangenen Jahren aufgeklärt. Leitsymptom ist eine **pontozerebelläre Hypoplasie** (PCH) bzw. frühe Kleinhirnatrophie, die in der zerebralen bildgebenden Untersuchung deutlich wird (■ Abb. 4c). Grundsätzlich wird nach klinischen und pathoanatomischen Gesichtspunkten die PCH-1 von der PCH-2 unterschieden, wobei nur bei der PCH-1 zusätzlich ein Vorderhornzellabbau wie bei der SMA eintritt [11]. Patienten mit einer PCH-1 zeigen meist wie bei der SMA-Typ I zunächst eine allgemeine muskuläre Hypotonie und ausbleibende motorische Entwicklung, bevor sich zusätzliche Symptome (Visusstörungen, Nystagmus, mentale Retardierung, Anfallsleiden) hinzugesellen, die eine **schwere ZNS-Entwicklungsstörung** deutlich machen.

Mit der Identifikation des *EXOSC3*-Gens im Jahr 2012 [12] wurde es möglich, bei 30–50 % der Patienten mit einer PCH-1 die Diagnose molekulargenetisch zu bestätigen und damit u. a. die Voraussetzung für eine sichere vorgeburtliche Risikoeinordnung zu schaffen. Die Lebenserwartung der schwer behinderten Patienten liegt zwischen einigen Stunden und dem jungen Erwachsenenalter [13].

SMA mit Arthrogryposis multiplex congenita

Das Bild der Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) ist klinisch und genetisch heterogen und nur zu einem kleinen Teil durch einen Vorderhornzellabbau bedingt. Die Mehrzahl ist als sog. **Amyoplasie** auf intrauterine Anlagestörungen von Muskeln zurückzuführen und ist dann nicht progredient und in der Regel nicht familiär. Die sog. neurogen bedingte Arthrogryposis [14] kann jedoch wie eine SMA I imponieren, ist teilweise mit angeborenen Frakturen verbunden und folgt meist einem autosomal-rezessiven Erbgang. In wenigen Familien wurden kürzlich homozygote Mutationen in *TRIP4* und *ASCC1* nachgewiesen; Gene, die eine Schnittstelle zwischen Erkrankungen des Nerven- und Skelettsystems bilden [15]. Weitere Studien werden zeigen, welchen Anteil diese Gene an der gesamten Patientengruppe von SMA mit AMC einnehmen. Da ein schwerer SMA-Typ I mit einer AMC einhergehen kann, ist es in jedem Fall sinnvoll, bei

Ursächlich für SBMA ist eine Trinukleotidexpansion von mehr als 40 „CAG repeats“ im Androgenrezeptorgen

Die Form SMARD1 wird durch Mutationen im *IGHMBP2*-Gen auf dem Chromosomenabschnitt 11q13 verursacht

Bei PCH-1 tritt ein Vorderhornzellabbau wie bei SMA ein

In wenigen Familien wurden homozygote Mutationen in *TRIP4* und *ASCC1* nachgewiesen

Mildere Formen zeigen eine klinisch-neurologische Variabilität bei identischem Gendefekt

Das *BSCL2*-Gen nimmt mit 5–10 % der Mutationen einen wichtigen Anteil der distalen SMA ein

Einen modifizierenden Faktor stellt die Punktmutation c.859G>C im *SMN2*-Gen dar

Das SMN-Protein spielt eine wichtige Rolle beim axonalen Wachstum und beim Transport axonaler Proteine

einer entsprechenden Symptomatik ein **SMN1-Deletionsscreening** durchzuführen, wenngleich die genetische Basis für diese Formen größtenteils noch unbekannt ist. Bei der einzigen bisher bekannten X-chromosomalen Form der infantilen SMA, die neben Gelenkkontrakturen mit genitalen Auffälligkeiten einhergeht [16], ist mit dem *UBA1*-Gen der verantwortliche Basisdefekt geklärt worden.

Mildere Formen mit nur geringer Progredienz sind bei autosomal-dominanten Familien beschrieben worden und zeigen eine klinisch-neurologisch oft erstaunliche Variabilität bei identischem Gendefekt (■ Tab. 1). In den letzten Jahren wurde insbesondere das phänotypische Spektrum der kongenitalen distalen SMA (DC-SMA) durch **TRPV4-Mutationen** genauer beschrieben, welches intrafamiliär von einer schweren AMC mit Ateminsuffizienz bis zur milden skapuloperonären SMA reicht [17]. Mutationen im *BICD2*-Gen, welches seit 2013 bekannt ist, führen mehrheitlich zu einem distinkten Verteilungsmuster der Muskelatrophien mit angeborenen Fußdeformitäten und häufig auf die untere Extremität begrenzte Muskelhypoplasie (■ Abb. 4d; [18]).

Skapulohumerale SMA, skapuloperonäre SMA

Die Existenz einer eigenständigen skapulohumeralen SMA wird kontrovers diskutiert, da bei einem Teil der klinisch entsprechend eingeordneten Patienten die Diagnose einer **fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie** gestellt wurde. Sehr selten tritt eine skapuloperonäre SMA aufgrund von *TRPV4*-Mutationen auf, bei der häufig zusätzliche klinische Besonderheiten vorliegen.

Distale SMA

In dieser klinisch und genetisch heterogenen Gruppe führt die uneinheitliche Nomenklatur ebenfalls nicht selten zur Verwirrung, da für die distale SMA in der Literatur synonym die Begriffe „axonale Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie“ (CMT2) oder „hereditäre motorische Neuropathie“ (HMN) verwendet werden. Nach der **OMIM-Klassifikation** werden inzwischen unter HMN die autosomal-dominanten Formen benannt, während die autosomal-rezessiven unter der Bezeichnung distale spinale Muskelatrophie (DSMA) geführt werden.

Das klinische Bild der symmetrischen, distal betonten Muskelatrophie kann sich sehr variabel bereits im frühen Kindesalter oder in der Jugend bzw. im Erwachsenenalter manifestieren. Je nach Schwerpunkt der Läsion und möglicher Zusatzsymptomatik, denen unterschiedliche Gendefekte zugrunde liegen, werden unterschiedliche Typen definiert (■ Tab. 1).

Die genetische Routine-Diagnostik steht mehrheitlich nicht zur Verfügung; dies wird sich mit Etablierung von Hochdurchsatzverfahren sicherlich ändern. In einer großen Patientenserie mit DSMA/HMN wurden pathogene Mutationen in 4 untersuchten Genen nur bei 15 % der Fälle gefunden [19]. Einzig das *BSCL2*-Gen nimmt bisher einen relativ wichtigen Anteil ein (5–10 %). Es verursacht mit dem **Silver-Syndrom** ein sehr variables autosomal-dominantes Krankheitsbild mit distalen Paresen, oft in der oberen Extremität beginnend, und unterschiedlicher Beteiligung des 1. motorischen Neurons.

Pathogenese und Therapieansätze bei SMA 5q

Die SMA 5q wird ausnahmslos dann verursacht, wenn homozygote Mutationen des *SMN1*-Gens der Region 5q13.2 vorliegen. Modifizierende genetische Faktoren sind bisher unvollständig verstanden. Eine erhöhte Expression von Platin 3 führt im weiblichen Geschlecht möglicherweise zu einem gewissen Schutz, ein weiterer modifizierender Faktor stellt die Punktmutation c.859G>C im *SMN2*-Gen dar; eine Variante, die bei 1–2 % der Bevölkerung vorkommt und eine erhöhte Proteinsynthese von der mutierten *SMN2*-Kopie zur Folge hat. Damit haben Patienten unter Berücksichtigung der vorhandenen *SMN2*-Kopien einen vergleichsweise milderen Krankheitsverlauf.

Noch ist nicht vollständig geklärt, warum ein SMN-Proteinmangel zu einer bevorzugten Degeneration von Motoneuronen im Rückenmark führt. Das *SMN*-Gen ist ubiquitär exprimiert sowie für die Bildung und die Funktion des Spleißosoms im RNA-Metabolismus und die Regeneration dieser Komplexe (snRNP-Biogenese) im Zellkern verantwortlich. Inzwischen wurde außerdem nachgewiesen, dass das SMN-Protein eine wichtige Rolle beim axonalen Wachstum und beim

Transport axonaler Proteine spielt. Weitere Funktionen werden ihm an der **neuromuskulären Endplatte** zugeschrieben. Es gibt sowohl im Tiermodell als auch bei Patienten Hinweise dafür, dass ein SMN-Mangel auch andere Organfunktionsstörungen bewirken kann; hier sind insbesondere das Gehirn, das sensible und autonome Nervensystem, die Muskulatur und der Gastrointestinaltrakt zu nennen [20]. Diese Aspekte sind vor dem Hintergrund von Therapieerfolgen, die ein längeres Überleben schwer betroffener Patienten ermöglichen können, von großer Bedeutung.

Aktuelle Therapiestrategien konzentrieren sich bei der SMA 5q auf die Erhöhung des SMN-Proteins durch eine gesteigerte Genexpression (Übersichten: [21, 22]). Placebokontrollierte Therapiestudien von Histondeacetylase(HDAC)-Inhibitoren, z. B. von Valproinsäure, 4-Phenylbutyrat und Trichostatin A, haben nicht die erhoffte Wirkung erbracht und haben ein teilweise erhebliches Nebenwirkungspotenzial. Präklinische Studien zum Einsatz von spezifischen Gensequenzen (**Antisense-Oligonukleotide**, ASO), die sich positiv auf den Einschluss von Exon 7 der SMN2-Genkopie bei der Proteinsynthese auswirken, sind im Tiermodell außerordentlich erfolgreich verlaufen. Das ASO mit der früheren Bezeichnung „ISIS-SMNRx“ der Fa. Ionis Pharmaceuticals (Carlsbad, USA) ist aktuell unter dem Namen Nusinersen in verschiedenen Wirksamkeitsstudien bei Patienten im Einsatz, die bereits vielversprechende Ergebnisse erbracht haben [23, 24]. Erste positive Phase-2-Studien bei SMA-Typ-I-Patienten sind in der zweiten Hälfte 2016 veröffentlicht worden und zeigten eine gute Verträglichkeit des intrathekal applizierten Nusinersens, einen deutlichen Anstieg der SMN2-Transkripte unter Einschluss von Exon 7, eine signifikante Verbesserung der Überlebensdauer und unter höchster Dosis eine Verbesserung der motorischen Funktionen [24]. Ergebnisse von kontrollierten Phase-3-Studien stehen noch aus (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193074>).

Weitere gentherapeutische Ansätze verfolgen das Ziel, mithilfe von Adenoviren das fehlende SMN-Protein in die Nervenzellen einzuschleusen. Ergebnisse am Tiermodell mit adenoassoziierten Viren (AAV) waren erfolgreich, jedoch sind die Applikationsformen sowie die mögliche Toxizität und Nebenwirkungen durch eine hohe Viruslast schwere Nachteile, die einem breiteren Einsatz in klinischen Studien bisher entgegenstehen. Daneben stehen die Neuroprotektion und die Zunahme der Muskelmasse im Mittelpunkt weiterer Forschungsansätze.

Von kausalen Therapiestrategien abgesehen, sollten SMA-Patienten je nach Schweregrad und Verlauf **symptomatische Therapiemaßnahmen** wie Physiotherapie, orthopädische Maßnahmen sowie ggf. assistierte Beatmung angeboten werden [25]. Der Kontakt zu Selbsthilfegruppen (z. B. www.dgm.org) und Patientenregistern (www.treat-nmd.de/register/index.de.html) erleichtert die Information über den Stand der Wissenschaft und schafft Voraussetzungen für eine gezielte Ansprache von Patienten für Forschungsprojekte.

Fazit für die Praxis

- Das Verteilungsmuster einer Muskelatrophie ist meist charakteristisch für den Genotyp.
- Für die klassische infantile bzw. proximale SMA ist die genetische Diagnosestellung Goldstandard.
- Neuropsychologische und histologische Befunde erlauben die Diagnose einer Vorderhornzelldegeneration, aber nicht die Unterscheidung zwischen verschiedenen SMA-Formen.
- Die Differenzialdiagnose des schweren SMA-Typs I umfasst das breite Spektrum des „Floppy-infant“-Syndroms.
- Mit dem Nachweis von 2 SMN1-Kopien ist eine SMA 5q praktisch ausgeschlossen, es sei denn, die Eltern eines Patienten sind blutsverwandt.
- Eine homozygote Deletion der SMN2-Kopie liegt bei 5–10 % der Normalbevölkerung vor und verursacht keine SMA 5q.
- Durch die quantitative Analyse der SMN-Genkopien ist in den meisten Fällen eine sichere Risikoeinordnung für Angehörige und deren Partner möglich.
- Die X-chromosomal rezessive spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy ist eine wichtige Differenzialdiagnose zu SMA-Typ III oder IV.
- Mit Einsatz von Genpanel- und Exomanalysen wird sich die molekulargenetische Abklärung der nichtproximalen oder autosomal-dominanten SMA sowie der SMA-Sonderformen in der Zukunft sicher erheblich verbessern.

Aktuelle Therapiestrategien konzentrieren sich bei SMA 5q auf die Erhöhung des SMN-Proteins durch gesteigerte Genexpression

Ein gentherapeutischer Ansatz besteht in der Einschleusung von SMN-Protein in die Nervenzellen mithilfe von Adenoviren

- Die distale SMA wird oft auch als hereditäre motorische Neuropathie oder axonale Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie bezeichnet.
- Aktuelle Therapiestrategien bei der SMA 5q konzentrieren sich derzeit auf eine Erhöhung der SMN-Expression durch Antisense-Oligonukleotide.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. S. Rudnik-Schöneborn

Sektion Humangenetik, Zentrum Medizinische Genetik Innsbruck (ZMGI), Medizinische Universität Innsbruck
Peter-Mayr-Str. 1, 6020 Innsbruck, Österreich
sabine.rudnik@i-med.ac.at

Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Rudnik-Schöneborn und K. Zerres geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Lunn MR, Wang CH (2008) Spinal muscular atrophy. *Lancet* 371:2120–2133
- Zerres K, Rudnik-Schöneborn S (1995) Natural history in proximal spinal muscular atrophy (SMA): clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 52:518–523
- Van den Berg-Vos RM et al (2003) Sporadic lower motor neuron disease with adult onset: classification of subtypes. *Brain* 126:1036–1047
- Gdynia HJ et al (2007) Classification of phenotype characteristics in adult-onset spinal muscular atrophy. *Eur Neurol* 58:170–176
- Rudnik-Schöneborn S et al (2015) Clinical utility gene card for: proximal spinal muscular atrophy (SMA) – update 2015. *Eur J Hum Genet*. doi:10.1038/ejhg.2015.90
- Kirwin SM et al (2013) A homozygous double mutation of SMN1 and SMN2 based on real-time LightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 70:358–368
- Rhodes LE et al (2009) Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain* 132:3242–3251
- Grohmann K et al (2001) Mutations in the gene encoding immunoglobulin mu-binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Nat Genet* 29:75–77
- Cottenie E et al (2014) Truncating and missense mutations in IGHMBP2 cause Charcot-Marie Tooth disease type 2. *Am J Hum Genet* 95:590–601
- Barth P (1993) Pontocerebellar hypoplasias. *Brain Dev* 15:411–422
- Wan J et al (2012) Mutations in the RNA exosome component gene EXOSC3 cause pontocerebellar hypoplasia and spinal motor neuron degeneration. *Nat Genet* 44:704–708
- Rudnik-Schöneborn S et al (2013) Pontocerebellar hypoplasia type 1: clinical spectrum and relevance of EXOSC3 mutations. *Neurology* 80:438–446
- Borochowitz Z et al (1991) Infantile spinal muscular atrophy (SMA) and multiple bone fractures in sibs: a lethal new syndrome. *J Med Genet* 28:345–348
- Knierim E et al (2016) Mutations in subunits of the activating signal cointegrator 1 complex are associated with prenatal spinal muscular atrophy and congenital bone fractures. *Am J Hum Genet* 98:473–489
- Greenberg F et al (1988) X-linked infantile spinal muscular atrophy. *Am J Dis Child* 142:217–219
- Auer-Grumbach M et al (2010) Alterations in the ankyrin domain of TRPV4 cause congenital distal SMA, scapuloperoneal SMA and HMSN2C. *Nat Genet* 42:160–164
- Rudnik-Schöneborn S et al (2016) Autosomal dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance: a recognizable phenotype of BICD2 mutations. *Muscle Nerve* 54:496–500
- Dierick I et al (2008) Relative contribution of mutations in genes for autosomal dominant distal hereditary motor neuropathies: a genotype-phenotype correlation study. *Brain* 131:1217–1227
- Shababi M et al (2014) Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease. *J Anat* 224:15–28
- Farrar MA, Kiernan MC (2015) The genetics of spinal muscular atrophy: progress and challenges. *Neurotherapeutics* 12:290–302
- d'Ydewalle C, Sumner CJ (2015) Spinal muscular atrophy therapeutics: Where do we stand? *Neurotherapeutics* 12:303–316. doi:10.1007/s13311-015-0337-y
- Chiriboga CA et al (2016) Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology* 86:890–897
- Finkel RS et al (2016) Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 388(10063):3017–3026. doi:10.1016/S0140-6736(16)31408-8
- Wang CH et al (2007) Consensus statement of standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 22:1027–1049
- Zerres K et al (2005) Modifikation des Phänotyps der proximalen spinalen Muskelatrophie (SMA) durch die SMN2-Genkopie. *Medgen* 17:161–165
- Rudnik-Schöneborn S et al (2012) SETX gene mutation in a family diagnosed autosomal dominant proximal spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 22:258–262
- Rudnik-Schöneborn S et al (2004) Longterm observations of patients with infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Neuropediatrics* 35:174–182

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.

? Welche Befundkonstellation spricht am ehesten für die proximale spinale Muskelatrophie (SMA 5q)?

- ☐ Deutlich herabgesetzte motorische Nervenleitgeschwindigkeit/erhöhte Leberenzyme
- ☐ Zerebelläre Hypoplasie im MRT/ herabgesetzte Muskeleigenreflexe
- ☐ Normale CK-Aktivität/spastische Paresen
- ☐ Vergrößerte Amplitude in der Elektromyographie/beinbetonte Muskelatrophie
- ☐ Deutlich erhöhte CK-Aktivität (>5000 U/l)/Kardiomyopathie

? Welcher Befund ist typisch für eine SMA im Neugeborenenalter?

- ☐ Spastische Tetraparese
- ☐ Epilepsie
- ☐ Muskuläre Hypotonie
- ☐ Hammerzehenbildung
- ☐ „Storchenbeine“

? Welche Zuordnung zwischen SMA-Typ und klinischem Merkmal trifft zu?

- ☐ Typ I: durchschnittliche Lebenserwartung 7 bis 8 Monate
- ☐ Typ II: Beginn nach dem 18. Lebensmonat
- ☐ Typ II: Laufen bei ca. 15 % der Patienten möglich
- ☐ Typ III: Laufen wird von ca. 85 % der Patienten erlernt
- ☐ Typ IV: Beginn meist im Kindesalter

? Welche Aussage zur molekulargenetischen Diagnostik im Hinblick auf eine SMA 5q trifft zu?

- ☐ Eine homozygote *SMN2*-Deletion ist nicht mit dem Leben vereinbar.
- ☐ Eine heterozygote *SMN1*-Deletion sichert die Diagnose.
- ☐ Die Zahl der *SMN2*-Kopien erlaubt eine klare Zuordnung zu SMA-Typ I, II oder III.
- ☐ Neumutationen des *SMN1*-Gens liegen bei ca. 20 % der Patienten vor.
- ☐ Bei 3–8 % der Normalchromosomen sind 2 *SMN1*-Kopien nachweisbar.

? Bei welchen Patienten ist eine Sequenzierung des *SMN1*-Gens sinnvoll?

- ☐ Sie sollte grundsätzlich als erster Schritt zur Absicherung der Diagnose erfolgen.
- ☐ Bei fehlendem Nachweis einer *SMN2*-Kopie.
- ☐ Bei Nachweis einer *SMN1*-Kopie.
- ☐ Bei Nachweis von 2 *SMN1*-Kopien.
- ☐ Bei Nachweis von 3 *SMN1*-Kopien.

? Welche Aussage zur genetischen Beratung von gesunden Angehörigen mit einer SMA 5q trifft zu?

- ☐ Gesunde Geschwister von Betroffenen haben eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, heterozygot zu sein.
- ☐ Der Nachweis von 2 *SMN1*-Kopien schließt eine heterozygote Anlageträgerschaft aus.
- ☐ Die genetische Untersuchung eines Paares erlaubt eine Prognose hinsichtlich des Schweregrads der SMA bei künftigen Kindern.
- ☐ Die Neumutationsrate im *SMN1*-Gen liegt bei etwa 20 %.

- ☐ Die Heterozygotenfrequenz in der Normalbevölkerung liegt bei etwa 1 zu 50.

? Welche Aussage zur autosomal-dominanten proximalen SMA trifft zu?

- ☐ Häufige Ursachen sind Mutationen im Androgenrezeptorgen.
- ☐ Die diagnostische Abgrenzung gegenüber Motoneuronerkrankungen, wie z. B. der amyotrophen Lateralsklerose, kann schwierig sein.
- ☐ Der Erkrankungsbeginn liegt meist im Kindes- und Jugendalter.
- ☐ Für die Erkrankung steht in der Routine eine sichere genetische Diagnostik zur Verfügung.
- ☐ Der Verlauf ist meist durch zusätzliche kognitive Abbauprozesse kompliziert.

? Welche Aussage trifft für die spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA) Typ Kennedy zu?

- ☐ Die Patienten weisen eine Imprinting-Mutation des Kennedy-Gens auf.
- ☐ Die Lebenserwartung der Betroffenen ist i. Allg. stark herabgesetzt.
- ☐ Konduktorinnen weisen häufig eine prämatüre Ovarialinsuffizienz auf.
- ☐ Typisch sind in der Frühphase ein Handtremor, Muskelkrämpfe und Faszikulationen.
- ☐ Die CK-Aktivität lässt eine klare Abgrenzung gegenüber Muskeldystrophien zu.

? Welche Aussage zu den Sonderformen der autosomal-rezessiven infantilen SMA trifft zu?

- ☐ Den Sonderformen gemeinsam ist eine Beteiligung des peripheren Nervensystems.
- ☐ Bei der SMA mit primär respiratorischer Insuffizienz (SMARD) bleibt die Zwerchfellfunktion lange erhalten.
- ☐ *IGHMBP2*-Mutationen können sowohl eine SMARD1 als auch eine axonale Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie verursachen.
- ☐ Bei der SMA mit pontozerebellärer Hypoplasie lassen sich Mutationen im *SMN1*-Gen nachweisen.
- ☐ Die genetische Aufklärungsrate der SMA mit Arthrogryposis multiplex congenita liegt derzeit bei ca. 50 %.

? Welche Aussage zur Therapie der SMA 5q trifft am ehesten zu?

- ☐ Therapiestudien mit Antisense-Oligonukleotiden haben erstmals positive Ergebnisse erbracht.
- ☐ Bisherige Studien mit Histondeacetylase-Inhibitoren, wie z. B. Valproinsäure, haben eine hohe Wirksamkeit bei geringem Nebenwirkungspotenzial ergeben.
- ☐ Die Behandlung mit Wachstumshormon ist als Indikation zugelassen.
- ☐ Eine operative Stabilisierung der Wirbelsäule ist v. a. bei Patienten mit SMA-Typ I anzustreben.
- ☐ Zur Unterstützung der Mitochondrienfunktion wird die Behandlung mit Zytocrom C empfohlen.